

UNIVERSITÉ DE PARIS. — FACULTE DE MEDECINE

Année 1899

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 20 décembre 1899, à 1 heure.

PAR

Léon NOËL

Licencié ès-sciences physiques

Pharmacien de 1^{re} classe

Ancien Interne des Asiles de la Seine

ESSAI SUR LA SACCHARINE

CONSIDÉRÉE COMME

ANTISEPTIQUE ET ANTIFERMENTESCIBLE

SON EMPLOI DANS LES AFFECTIONS DES ORGANES URINAIRES

CONTRE

LA FERMENTATION AMMONIACALE DE L'URÉE

Président : M. TILLAUX, professeur.

Juges : { MM. LEJARS, *agréé.*
Aug. BROCA et DESGREZ, *agréés.*

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1899

UNIVERSITÉ DE PARIS. — FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1899

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 20 décembre 1899, à 1 heure.

PAR

Léon NOËL

Licencié ès-sciences physiques

Pharmacien de 1^{re} classe

Ancien Interne des Asiles de la Seine

ESSAI SUR LA SACCHARINE

CONSIDÉRÉE COMME

ANTISEPTIQUE ET ANTIFERMENTESCIBLE

SON EMPLOI DANS LES AFFECTIONS DES ORGANES URINAIRES

CONTRE

LA FERMENTATION AMMONIACALE DE L'URÉE

Président : M. TILLAUX, professeur.

Juges :

MM. LEJARS, agrégé.

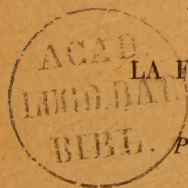
Aug. BROCA et DESGREZ, agrégés.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1899



UNIVERSITÉ DE PARIS. — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen.	M. BROUARDEL
Professeurs.	MM.
Anatomie.	FARABEUF.
Physiologie.	CH. RICHET.
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale	{ HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.	{ DEBOVE.
Anatomie pathologique.	{ LANNELONGUE.
Histologie	{ CORNIL.
Opérations et appareils.	{ MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et Matière médicale.	{ TERRIER.
Thérapeutique	{ POUCHET.
Hygiène	{ LANDOUZY.
Médecine légale	{ PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	{ BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée.	{ N...
Clinique médicale	{ CHANTEMESSE.
Maladies des enfants.	{ POTAIN.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	{ JACCOUD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	{ HAYEM.
Clinique des maladies du système nerveux.	{ DIEULAFOY.
Clinique chirurgicale.	{ GRANCHER.
Clinique ophtalmologique.	{ JOFFROY.
Clinique des maladies des voies urinaires	{ FOURNIER.
Clinique d'accouchements.	{ RAYMOND.
	{ BERGER.
	{ DUPLAY.
	{ LE DENTU.
	{ TILLAUX.
	{ PANAS.
	{ GUYON.
	{ BUDIN.
	{ PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	DESGREZ.	LEJARS.	THIROLOIX.
ACHARD.	DUPRE.	LEPAGE.	THOINOT.
ALBARRAN.	FAURE	MARFAN.	VAQUEZ.
ANDRE.	GAUCHER	MAUCLAIRE.	VARNIER.
BONNAIRE.	GILLES DE LA	MENETRIER	WALLICH.
BROCA (Aug.)	TOURETTE.	MERY.	WALTHER.
BROCA (André).	HARTMANN.	ROGER.	WIDAL.
CHARRIN.	LANGLOIS.	SEBILEAU.	WURTZ.
CHASSEVANT	LAUNOIS.	TEISSIER.	
P. DELBET.	LEGUEU.	THIERY.	

Chef des Travaux anatomiques: M. RIEFFEL.

Secrétaire de la Faculté: M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND'MÈRE

A MES CHERS PÈRE ET MÈRE

A MA MARRAINE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON CHER MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR REYNIER

Professeur agrégé à la Faculté
Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière

Montrage de mon profond respect et de
mes vives reconnaissances

A MON CHER MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR REYNIER

Professeur agrégé à la Faculté
Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière.

*Hommage de mon profond respect et de
ma vive reconnaissance.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TILLAUX

Professeur de Clinique chirurgicale

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'honneur.

INTRODUCTION

Nous consacrons notre thèse pour le doctorat en médecine, à l'étude de « la saccharine » envisagée au point de vue thérapeutique, comme antiseptique et antiférmescible, contre la fermentation alcaline des urines, si fréquente chez les personnes atteintes d'affections des reins et de la vessie.

M. le docteur Reynier, chirurgien de l'hôpital Lariboisière, qui nous a fait l'honneur de nous confier ce sujet, a été le premier en France; dès 1887, à étudier ce produit, à l'hôpital Broussais, avec la collaboration de M. Mercier.

Ces travaux ont été continués surtout en Allemagne et en Italie; dans ces pays, la saccharine a été adoptée non seulement en thérapeutique, mais encore dans l'alimentation, comme matière sucrante, à la place du sucre ordinaire.

Bientôt cette substance fut importée en France et introduite dans l'alimentation.

C'est alors que sur le rapport des docteurs Brouardel, G. Pouchet et Ogier, le Comité consultatif d'hygiène, dans sa séance du 13 août 1888, proscrivit la saccharine en tant qu'aliment.

Tout en constatant les propriétés antiseptiques du nouveau produit, les rapporteurs disaient que « l'emploi de

la saccharine est encore trop récent pour que les conséquences d'une alimentation dans laquelle entrerait journellement de la saccharine, puissent être toutes bien déterminées..... »

Le Comité d'hygiène partagea cet avis et interdit la saccharine dans l'alimentation.

En somme, la question n'était que réservée, dans un sentiment de prudence fort louable.

D'ailleurs, nous n'envisagerons ici que très incidemment les propriétés alimentaires de la saccharine, pour nous étendre sur ses propriétés et ses applications antiseptiques, sujet exclusif de notre thèse.

Nous prions M. le docteur Dreyfus-Brisac, médecin de l'hôpital Lariboisière, de recevoir ici l'expression de notre inaltérable gratitude, à la fois pour les leçons qu'il nous a prodiguées dans l'étude de la clinique médicale, et pour la bienveillance dont il n'a cessé de nous honorer.

Nous remercions, tout particulièrement aussi, M. le docteur Florand, médecin des hôpitaux, qui s'est montré à notre égard, aussi affable dans la vie ordinaire, que soucieux de nous rendre profitable son enseignement au lit du malade.

Nous avons une dette de reconnaissance toute spéciale à acquitter envers M. le docteur Isch-Wall, pour les marques de bonté qu'il nous a prodiguées si souvent.

Nous nous félicitons, enfin, d'avoir reçu l'enseignement dans les hôpitaux de Paris et les asiles d'aliénés de la Seine, d'hommes tels que M. le docteur Duguët, M. le professeur Budin, M. Bonnaire, M. Demelin,

M. le docteur Beurnier, M. Tennesson, M. Quesneville, M. Moureu, etc., qui nous ont initié et nous ont fait aimer la clinique médicale, la clinique chirurgicale, la clinique obstétricale, etc.

Que tous ces maîtres, dont la bonté égale la science, reçoivent ici nos sincères remerciements pour leurs précieux conseils et leurs encouragements.

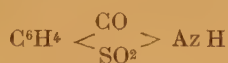
Nous adressons également nos remerciements à MM. les docteurs Plicque, Desgréz, Fiquet, Schwab, etc.

HISTORIQUE

Le nom de saccharine a été donné d'abord par M. Péligot, chimiste français, à un produit qu'il avait obtenu en faisant réagir de l'hydrate de chaux sur une solution de sucre interverti dans de l'eau distillée. Par évaporation, ce mélange laisse déposer un corps cristallisé en prismes rhomboïdaux, fusibles à 160° et d'une saveur très sucrée.

Actuellement, la saccharine sert à désigner, non pas le produit de M. Péligot, mais l'acide anhydroortho-sulfamine benzoïque ou bien sulfinide benzoïque, nom qui indique déjà que la saccharine n'est pas un hydrocarbure comme le sucre ordinaire, mais bien un dérivé de l'acide benzoïque.

Préparation. — Ce produit a été découvert en 1879 par MM. Fahlberg de Baltimore et Remsen qui lui ont attribué la formule suivante :



On la retire du goudron de houille, mais le terme initial de sa fabrication est le toluène (C⁷ H⁸), un hydrocarbure recueilli par distillations fractionnées des huiles légères provenant du goudron de houille.

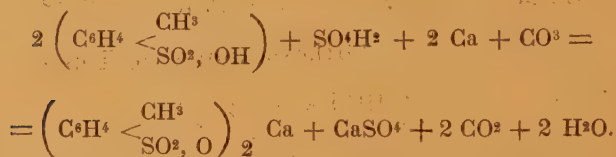
Le toluène, chauffé à 100° C. avec de l'acide sulfuri-

que ordinaire, se transforme en acide sulfotoluénique :

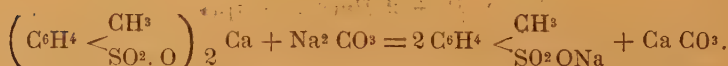


Le sulfosel ainsi obtenu est constitué par trois monosulfacides isomères du toluène, les acides ortho, para et métatoluéniques.

Neutralisés par la chaux, ces sulfacides se transforment en sels calciques correspondants :



que l'on rend solubles par l'addition d'un carbonate alcalin.

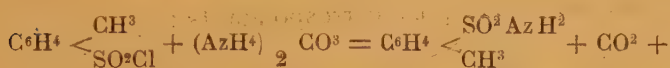


Ce sel sodique obtenu, on le dessèche et on le transforme en sulfochloride par l'action du trichlorure de phosphore en présence d'un courant de chlore.

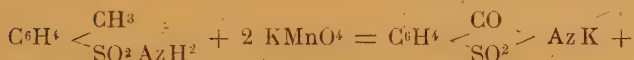


On obtient ainsi trois sulfochlorides de toluène ; l'ortho est liquide et les deux autres sont cristallisés. Le premier donnant seul de la saccharine, il est facile de le séparer des deux autres.

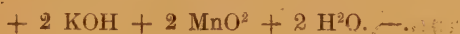
Pour avoir la saccharine, il suffira de transformer le sulfochloride en amide correspondante, d'oxyder cette dernière par une solution de permanganate de potasse, et finalement de décomposer l'orthosulfaminebenzoate de potasse obtenu, par un acide, l'acide chlorhydrique par exemple; c'est ce que montrent les réactions suivantes:



Orthosulfamide de Toluène.



Orthosulfaminebenzoate de Potasse.



Orthosulfaminebenzoïque.



Ce procédé employé jusqu'en 1896 est très long et très compliqué, et ne donne, avec de grandes pertes de matières employées, qu'un rendement très faible en sulfo-chlorure ortho-liquide, ce qui augmente considérablement les frais de fabrication du produit final. Il consiste donc en cinq opérations différentes, commençant par la préparation des acides sulfo-conjugués

du toluène par l'action de l'acide sulfurique sur le toluène et la transformation de ces acides en sels de calcium, par neutralisation au moyen de la chaux. Ces sels de chaux sont ensuite transformés en sels de soude ou de potasse par traitement avec les carbonates de ces alcalis. Les toluène-sulfonates alcalins obtenus sont ensuite complètement desséchés et transformés en sulfo-chlorures au moyen du penta-chloruré de phosphore.

D'après un brevet pris en 1896 (n° 256, 191) par la Société chimique des usines du Rhône, les sulfo-chlorures du toluène, principalement le sulfo-chlorure ortho-liquide, s'obtiennent directement, sans perte de temps ni de matières nécessitées par les opérations sus-mentionnées, par l'action sur le toluène de l'acide chloro-sulfurique qui peut être préparé très facilement par la combinaison de l'acide chlorhydrique avec l'anhydride sulfurique.

Dans les conditions ordinaires, l'action de l'acide chloro-sulfurique sur le toluène est très violente et donne lieu à la formation de plusieurs produits, suivant les conditions de l'opération.

Claesson et Wallin (Berichte... XII, 1848) ont trouvé que dans certaines conditions mentionnées, la moitié du Toluène était transformée en chlorures toluène-sulfoniques, tandis que le reste donnait des acides sulfo-conjugués du toluène, ainsi que d'autres substances, de sorte que les frais de production du sulfo-chlorure ortho, par ce procédé, étaient plus élevés que par l'ancienne méthode indirecte.

Dans le modus faciendi des usines du Rhône, l'action

de l'acide chlro-ro-sulfurique sur le toluène est réglée de telle façon, que la totalité du toluène est transformée, en une seule opération, et sans formation d'une quantité importante d'autres produits organiques, en un mélange des sulfo-chlorures liquides et solides. De ce mélange, on peut séparer, par refroidissement, 60 pour 100 de chlorure liquide dans un état de pureté suffisant pour son emploi industriel.

Pour obtenir ce résultat, il est nécessaire de maintenir la température pendant la réaction au-dessous de + 5° centigrades, et d'employer un grand excès d'acide chloro-sulfurique.

Exemple : 4 k. d'acide chlorosulfurique sont refroidis vers 0° et l'on fait lentement arriver 1 k. de toluène, en remuant constamment la masse de façon à ce que la température ne dépasse pas + 5° centigrades.

Quand tout le toluène est ajouté, on agite encore douze heures pour finir la réaction. On coule ensuite sur de la glace pour détruire l'excès d'acide chloro-sulfurique. Les sulfochlorures qui précipitent sont séparés par décantation de l'eau provenant de la glace fondue. Leur poids est à peu près le rendement théorique correspondant à l'équation :



On sépare le sulfochlorure para solide, en refroidissant, la masse au moins à — 10° pendant douze heures, et en filtrant le chlorure cristallisé. Le sulfochlorure liquide est lavé à grande eau pour enlever les dernières

traces d'acide. Il forme environ 60 pour cent du rendement total et est suffisamment pur pour son emploi industriel.

Propriétés. — La saccharine appartient à la série aromatique; elle n'a aucun rapport avec les hydrates de carbone. Elle ne réduit pas directement la liqueur cupro-potassique de Fehling et n'exerce aucune action sur la lumière polarisée, ce qui la différencie nettement du produit préparé par M. Péligot, lequel dévie à droite le plan de la lumière polarisée.

La saccharine est une poudre blanche, inodore, d'un goût extraordinairement sucré que l'on perçoit encore dans une solution neutralisée de un gramme pour 70.000 d'eau distillée. Le goût sucré du sucre commercial ordinaire ne peut guère être reconnu que dans le rapport de un gramme de sucre pour 250 d'eau; la saccharine est donc 280 fois plus douce que le sucre.

Placée à l'état sec sur la langue, elle produit une sensation gustative tellement intense que son goût sucré disparaît devant l'intensité de l'excitation nerveuse.

Elle est très soluble dans l'éther et dans la glycérine; son meilleur dissolvant est l'alcool à 80° qui peut en dissoudre 32 gr. 15 par litre. Un litre d'alcool à 10° en dissout 5 gr. 40. L'eau froide la dissout très mal et la mouille difficilement; elle se dissout mieux dans l'eau bouillante, mais par le refroidissement, elle se dépose presque entièrement à l'état cristallin, et il n'en reste en solution que 3 gr. 32 par litre.

Elle fond vers 215° C. en se décomposant partielle-

ment et laissant après elle une odeur qui rappelle celle des amandes amères.

C'est un acide faible qui s'unit aux bases et aux alcools pour former des sels et des éthers qui participent plus ou moins à son pouvoir sucrant.

A l'opposé des autres substances sucrées, la saccharine présente, non seulement la propriété de ne pas fermenter, propriété qui en fait l'unique substance sucrante non fermentescible et invariable qui existe, mais en outre, elle a le pouvoir d'agir comme antiseptique et antiputrescible, dernières propriétés sur lesquelles nous aurons particulièrement à nous étendre.

Recherche analytique. — Les matières minérales ajoutées à la saccharine, restent comme résidu lorsqu'on la calcine.

Une solution de saccharine pure, chauffée dans un tube à essai avec de l'acide sulfurique, reste incolore; elle brunit si la saccharine est additionnée d'un corps organique quelconque.

La présence du sucre ou du glucose pourra être reconnue par le saccharimètre, la liqueur de Fehling ou la potasse caustique.

Pour rechercher la saccharine dans des liquides tels que les sirops, les vins, etc., on peut employer l'éther qui dissout la saccharine et non les sucres; on évapore la solution éthérée et le résidu est traité par de la soude dans un creuset d'argent; la saccharine se transforme dans ce cas, en acide salicylique qu'il est facile de reconnaître au moyen du perchlorure de fer, qui réagit en donnant une coloration violette.

On aura plus souvent à y rechercher la présence de la mannite qui est communément ajoutée aux tablettes de saccharine pour en augmenter le volume. A cet effet M. Mercier s'est servi de la méthode suivante basée sur ce fait bien connu que la mannite, comme la glycérine, l'acide tartrique, etc., empêche la précipitation et la réduction des sels de cuivre par les alcalis.

Dans un tube à essai, on fait dissoudre une petite quantité du produit douteux avec quelques grammes d'eau distillée, en ajoutant, s'il est nécessaire, un peu de carbonate de soude, puis goutte à goutte, une solution de sulfate de cuivre à 10 pour cent, jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité, et que le liquide éclairci ait une belle teinte bleue. On filtre pour séparer le précipité qui est un saccharinate de cuivre. La liqueur est alors portée à l'ébullition et additionnée de quelques gouttes de lessive de soude ou de potasse. Si la saccharine ne contenait pas de mannite, on a immédiatement un précipité brun foncé ; dans le cas contraire, la liqueur prend une belle teinte bleue. Si la proportion de mannite était très faible, ou si l'on avait ajouté un excès de sulfate de cuivre, il pourrait se produire un précipité, mais celui-ci serait vert et non pas brun, comme cela a toujours lieu lorsque la saccharine est pure.

On peut ainsi décèler des traces de mannite. Pour rechercher et doser la saccharine, dans les urines des malades, on emploie commodément le procédé suivant : on évapore 500 centimètres cubes d'urine additionnée de quelques gouttes d'acide chlorhydrique et préalablement filtrée ; le résidu est traité par de l'éther

à 62° et filtré. Par évaporation on obtient la saccharine, Celle-ci est portée à une haute température, dans un creuset contenant un mélange de carbonate de soude et de nitrate de potasse : il y a ainsi oxydation du soufre qui se transforme en sulfate de potasse soluble.

La solution filtrée est additionnée de chlorure de baryum qui décompose le sulfate de potasse pour former du sulfate de baryte insoluble dans l'eau et les acides.

Le poids du sulfate ainsi précipité fait connaître celui de la saccharine que contenait l'urine.

Saccharinates solubles. — Pour neutraliser 10 cc. d'une solution de saccharine au millième, il faut 6 cc. d'une solution d'hydrate de soude au centième ; par conséquent, 1 gr. de saccharine est neutralisé par 0,35 d'hydrate de potasse.

La saccharine déplace l'acide carbonique et l'acide sulfureux de leurs sels ; en la faisant bouillir avec un acétate, il se dégage de l'acide acétique. Sa réaction énergique est la cause de son grand pouvoir de conservation, de sa fixité et de son indestructibilité ; on peut la faire bouillir longtemps avec des acides dilués ou des alcalis, sans lui faire perdre son pouvoir sucrant ; ses solutions ne subissent même aucun changement quand on les porte à une température de 150°. Ce sont seulement les acides énergiques concentrés, comme l'acide chlorhydrique, l'eau régale, l'acide sulfurique, qui les détruisent à la longue.

Il en est de même des lessives alcalines caustiques qui détruisent d'ailleurs toutes les substances organiques.

La saccharine est peu soluble dans l'eau, mais cette solubilité est augmentée par l'addition d'un carbonate alcalin ; il y a dans ce cas, décomposition du sel, mise en liberté d'acide carbonique et formation d'un saccharinate correspondant.

Les saccharinates, ainsi formés, sont de véritables sels cristallisés, plus blancs que la saccharine pure et possédant son prodigieux pouvoir sucrant, dans toute son intensité. Ils sont peu solubles dans l'alcool et l'éther, mais 100 fois plus solubles dans l'eau que la saccharine acide ; mille grammes d'eau en dissolvent 335 gr. à la température ordinaire.

Grâce à leur pureté, ils sont d'une douceur extrême, dilués dans les boissons, on ne les distingue que très difficilement du sucre ordinaire. Par leur solubilité, ils se prêtent à tous les usages et conviennent aussi bien pour édulcorer les boissons ou les tisanes des diabétiques que pour la préparation des aliments solides, les pâtisseries par exemple, où il est presque impossible de les reconnaître. Une petite mesure de 5 centigrammes représente deux morceaux de sucre.

Mélangés au glycose ou à la glycérine, à la dose de 2 grammes par kilogr, ils donnent des produits qui comme saveur, sont analogues au sucre et seraient susceptibles de rendre de grands services s'ils étaient conseillés aux diabétiques comme substances édulcorantes.

ACTION PHYSIOLOGIQUE DE LA SACCHARINE

Notre maître, M. le docteur Reynier et nous-mêmes, avons fait prendre des doses quotidiennes de saccharine acide de 4 gr., 2 gr. matin et soir à des vieillards atteints surtout d'affections des voies urinaires ; nous avons pu constater que ce produit n'exerçait absolument aucune action nocive sur les organes eux-mêmes et leurs fonctions ; l'appareil digestif est resté intact, et aucun malaise n'a été observé. Un point important à signaler, c'est la rapidité d'élimination de la saccharine qui n'éprouve ni réaction, ni transformation : elle traverse l'organisme sans s'altérer et s'élimine surtout par les urines auxquelles elle donne une réaction légèrement acide.

Sous l'influence de ce produit, les urines en peu de jours, deviennent claires, leur odeur disparaît, et on ne constate aucune modification dans la quantité journalière, dans l'urée, dans l'acide phosphorique, etc.

A l'Université de Turin, les docteurs Aducco et Mosso ont fait de nombreuses expériences sur des chiens ; voici le résumé des observations :

1° Les expériences faites sur des chiens démontrent que la saccharine, introduite dans l'organisme, passe dans l'urine sans subir de modification.

2° La saccharine absorbée tous les jours successive-

ment et à fortes doses n'a aucune influence sur les fonctions de nutrition. Des hommes et des chiens ont reçu pendant un grand nombre de jours, 5 gr. de saccharine par jour. En donnant à un chien amaigri, avec une bonne nourriture, 5 gr. de saccharine par jour, on a constaté un accroissement de poids de 5 kilog. en onze jours.

3° Les variations que l'état de l'urine présente à l'état normal s'observent également avec l'ingestion de la saccharine.

4° La saccharine passe exclusivement dans l'urine.

5° La saccharine ne passe pas dans le lait (expérience sur une accouchée) ni dans la salive.

6° La saccharine introduite dans l'estomac et dans la peau est très rapidement absorbée et se trouve dans l'urine en un peu moins d'une demi-heure.

7° La saccharine est une substance parfaitement inoffensive pour les hommes ainsi que pour les animaux.

M. le docteur Van Heurck, à Anvers, qui a fait sur la saccharine de longues et nombreuses recherches, cite le cas d'un de ses proches, atteint du diabète, qui fit usage de ce produit pendant 2 ans, et qui maintenant se porte à merveille.

M. Mercier, a pris pendant 15 jours, une dose quotidienne de 5 gr. de saccharine ; il ne s'est ressenti d'aucun trouble gastro-intestinal.

M. le docteur Reynier a fait absorber de fortes quantités de saccharine à des poissons rouges, pendant plus de 6 mois ; l'eau dans laquelle ils vivaient était additionnée de 3 gr. de saccharine par litre, et toutes les

semaines, une nouvelle dose de ce produit y était dissoute. Aucun poisson soumis à ce breuvage n'a succombé, tandis que dans le même liquide, additionné de salicylate de soude, les poissons manifestaient dès le lendemain une vive agitation et mouraient en moins de 48 heures.

Le docteur Leyden, médecin de l'hôpital de la Charité à Berlin, a administré à un grand nombre de ses malades, de fortes doses de saccharine, introduite au moyen de mets sucrés et de breuvages ; les essais étaient faits en vue de déterminer si son goût pouvait être perçu dans chaque expérience, quelle serait son action sur le système et si des ennuis ou avantages pourraient résulter de son emploi.

En même temps, elle était donnée à des diabétiques et ses effets thérapeutiques notés.

Le résultat de ces essais et expériences, est que la saccharine convient aussi bien aux malades qu'aux gens bien portants, qu'il n'y a aucune crainte à avoir sur la santé et qu'elle peut être consommée pendant des périodes prolongées : quelques-uns de ses malades en ont pris régulièrement pendant 5 mois, sans qu'il y ait eu la moindre apparence d'action fâcheuse sur le système humain : ni diarrhée, ni vomissements, ni amaigrissement.

M. le docteur Dujardin-Beaumetz (*Journal de médecine de Paris*, 17 février 1889) a administré pendant longtemps la saccharine à ses malades, il l'envisage au point de vue thérapeutique comme un précieux médicament et la considère comme inappréciable, soit

comme remède contre la fermentation, soit comme agent hygiénique chez les diabétiques.

« Au point de vue de l'hygiène publique, il la proscriit de la liste des substances alimentaires, non pas qu'elle soit nuisible à la santé, mais parce qu'elle ne possède aucune propriété nutritive, et que son emploi est de nature à tromper les consommateurs en servant à falsifier les aliments ».

Il faut donc retenir que, pour M. Dujardin-Beaumetz, la saccharine est un excellent produit au point de vue thérapeutique, d'une innocuité absolue et d'un pouvoir antifermentescible incontestable.

Pour nos préparations sucrées destinées aux colonies et où le sucre ne remplit que le rôle d'agent de conservation, pourquoi ne pas lui substituer la saccharine, beaucoup plus antifermentescible, comme du reste, le font les Anglais, les Hollandais, etc...?

Expériences. — Six lapins, pendant un mois, furent soumis aux expériences suivantes :

1^o Deux lapins, pendant la première semaine, absorbèrent par la voie stomacale, au moyen de la sonde œsophagienne, cinq centigrammes de saccharine acide matin et soir ; les dix jours suivants, dix centigrammes le matin et cinq le soir, et les quatorze autres jours, la dose fut portée à dix centigrammes matin et soir.

2^o Deux autres lapins reçurent matin et soir, pendant la première semaine, en injection intraveineuse, dans la veine marginale, deux centigrammes de saccharine acide ; la semaine suivante, augmentation de la dose, trois centigrammes matin et soir ; enfin les quinze

autres derniers jours, cinq centigrammes matin et soir.

3° Les deux autres lapins servaient de comparaison et étaient soumis à l'action du saccharinate de soude.

Au premier, on introduisait dans l'estomac, quinze centigrammes de saccharinate matin et soir ; cette dose lui fut continuée pendant le mois entier.

Au second, une injection intraveineuse représentant cinq centigrammes de saccharinate de soude lui était faite matin et soir et continuée pendant un mois.

Comme nourriture, des poids égaux de pain, choux et carottes furent donnés quotidiennement et séparément à chacun d'eux.

Le poids de chaque lapin était noté au début et à la fin de ces expériences ; chacun d'eux subit une légère diminution de poids, de deux à trois grammes par cent grammes.

Faut-il attribuer cette diminution du poids à l'action de la saccharine, ou bien au changement de régime auquel ces animaux ont été soumis, ou peut-être à l'isolement ? Placés dans des cages, où ils ont été privés de tout exercice, ils étaient certes dans des conditions suffisantes pour expliquer ce changement dans leur poids.

En tout cas, pendant tout ce temps, leur état général ne nous a pas paru troublé : rien d'anormal à noter du côté de l'appareil digestif, ni du côté du système nerveux.

L'examen des urines, pratiqué un certain nombre de fois, n'a rien montré de particulier : urines sucrées, limpides, ne renfermant ni albumine ni glycose.

Les excréments, également sucrés, avaient leur aspect et leur consistance habituels.

Enfin, le dernier jour, les six lapins reçurent le même repas, au milieu duquel, à trois d'entre eux, on introduisit dans l'estomac, trente centigrammes de saccharine acide.

Deux heures après ce repas, les six animaux furent sacrifiés.

L'examen de l'estomac a permis de constater une digestion à peu près également avancée pour chacun d'eux, les chylifères étaient gonflés, lactescents, et l'intestin grêle contenait une certaine quantité de liquide.

Les reins, le foie, le cœur ont paru sains.

En résumé, l'usage prolongé de la saccharine, soit acide, soit en combinaison et neutre, administrée de différentes façons, a été indifférente pour ces animaux, et n'a déterminé aucune lésion appréciable sur leurs viscères.

Plusieurs grenouilles ont été tenues pendant un mois dans une solution de saccharinate de soude, renouvelée tous les 2 ou 3 jours. Elles restèrent bien portantes et ne présentèrent jamais la moindre différence avec les témoins tenus dans l'eau pure. Le contenu stomacal et l'urine avaient un goût sucré.

Avec d'autres grenouilles, où plusieurs seringues pleines de solution de saccharinate de soude à 2 pour cent, furent injectées sous la peau du dos, pas le moindre trouble à constater. Ni cœur, ni poumons, ni centres nerveux, ni organes de réceptions, ni les muscles ne montrèrent la moindre altération.

Sans vouloir faire l'énumération des nombreux et importants documents, ce qui serait superflu, qui ont trait à l'innocuité de la saccharine, il est bien prouvé que la saccharine constitue une substance absolument inoffensive; elle n'exerce aucune influence nocive sur le corps, qu'elle quitte après un court séjour, sans avoir subi le moindre changement, *in natura*, par l'intermédiaire des urines et des selles. Vis-à-vis des diverses fonctions organiques, elle se comporte comme un corps parfaitement indifférent, sans exercer la plus minime influence sur les échanges nutritifs ou les processus digestifs.

PROPRIÉTÉS ANTISEPTIQUES

Action sur les voies urinaires

La saccharine ne fermente pas, et a le pouvoir d'agir comme antiseptique et antiputrescible ; c'est donc au point de vue thérapeutique, une acquisition des plus précieuses ; non seulement son pouvoir sucrant est plusieurs centaines de fois supérieur à celui de tous les corps sucrants connus, mais elle possède la propriété d'être un agent de conservation de tout premier ordre.

Ces propriétés conservatrices de la saccharine doivent être rapportées en partie à sa constitution chimique, étant acide et dérivée de l'acide benzoïque, elle agit antiseptiquement à la façon des acides.

L'acidité d'une solution de saccharine à saturation, correspond, par litre, à celle d'une solution d'acide sulfurique à trente centigrammes par litre, c'est-à-dire qu'elle est dix fois plus faible que celle de l'acide sulfurique. C'est pourquoi les solutions neutralisées, ou préparées avec du saccharinaté de soude, sont moins énergiques, au point de vue de leur propriété conservatrice que les solutions acides préparées avec de la saccharine pure.

Cette propriété s'explique aisément quand on cherche l'origine de cette substance : dérivée de l'acide benzoï-

que elle se rapproche beaucoup comme telle de l'acide salicylique qui, en réalité est un acide oxybenzoïque.

Des urines contenant de la saccharine et datant d'un mois, nous ont fourni la coloration violette que donne l'acide salicylique, avec les sels ferriques, et plus tard elles manifestaient une odeur franche de phénol.

M. Mercier nous a montré une urine datant de plus de six mois, provenant d'un malade soumis à l'action de la saccharine et dont l'odeur est celle du phénol.

M. Constantin Paul, de Paris, a fait à l'Académie de médecine, une communication sur l'action de la saccharine comme antiseptique des voies digestives.

Pour lui, elle constitue un antiseptique de premier ordre nullement nuisible; à la dose de vingt centigrammes elle n'entrave pas la nutrition. Il insiste surtout sur ses qualités antiseptiques qui en font un médicament inappréciable dans le traitement des maladies de la bouche, de l'estomac et peut-être des voies urinaires.

Au moyen d'une dose de un pour deux cents seulement, il a pu arrêter pendant sept jours, la fermentation ammoniacale de l'urée; elle enraye également l'évolution des microbes de la fièvre et celle surtout du *staphylococcus pyogènes* généralement considéré comme l'agent de l'infection purulente. Ajoutons que la saccharine peut, sous forme de solution, être employée pour le lavage de l'estomac.

Le professeur Pasckis, de Vienne, dans ses recherches sur la putréfaction, sur le bouillon de viande, obtint des résultats identiques: tandis que les échantillons-témoins se putréfiaient déjà au bout de trois jours, ceux

additionnés de 0,5 à 1 0/0 de saccharine, n'étaient pas encore putréfiés après quatre semaines et dégageaient encore une agréable odeur de bouillon.

Les solutions renfermant deux pour cent de saccharine, restaient indemnes de moisissures et de putréfaction, jusqu'à leur dessiccation complète. M. Pasckis ajoute :

« Les propriétés antiputrides de la saccharine sont vraiment étonnantes : 0,5 0/0 seulement de cette substance empêchaient complètement les solutions de peptone de viande et de levure peptonisée de se putréfier, même après plusieurs semaines, c'est-à-dire que ces solutions restaient claires et dégageaient encore une agréable odeur de bouillon ».

L'action antifermentescible de la saccharine sur les urines peut s'exercer de deux façons, soit par le mélange de cette substance avec l'urine après son émission, ou bien, après avoir été absorbée par l'estomac, elle se trouve directement en contact, dans les organes urinaires, avec ce liquide.

Un fait connu, c'est quē l'urine non pathologique possède une réaction acide au moment de son émission ou peu de temps après ; à ce moment, elle est limpide et claire, mais peu après, au contact de l'air, elle se trouble, laisse déposer des urates de coloration rougebrique, moins solubles à froid qu'à chaud, et change de réaction par suite de la présence de mucosités vésicales qui déterminent sa fermentation : l'urée est décomposée, donne du carbonate d'ammoniaque, qui sature les acides libres que contient l'urine ; la réaction, par neutralisa-

tion des acides urique et lactique devient d'abord neutre, puis alcaline.

Si nous abandonnons, à l'air libre, une urine contenue dans un vase, la décomposition de l'urée en carbonate d'ammoniaque commence à la partie supérieure transformée en pellicule blanchâtre. « Cette décomposition s'effectue progressivement, et il arrive un moment où l'ammoniaque existe en quantité suffisante pour détruire la réaction acide des phosphates, mais pas encore assez considérable pour communiquer une réaction alcaline à l'urine. A ce moment, la partie supérieure peut donc être alcaline, et quelques centimètres plus bas, encore un peu acide; le papier de tournesol plongé un peu profondément rougira en cet endroit, tandis que le papier rouge deviendra bleu si on ne le mouille qu'à la surface de l'urine ».

Ainsi, pour résumer, l'urine normale est acide, et cette acidité est due à la présence des phosphates acides; lorsqu'on la conserve un temps suffisant, elle s'altère: il se développe une fermentation et une série de réactions chimiques et la réaction devient alcaline.

A part cela, il peut arriver que l'urine soit alcaline au moment même de l'émission; une telle urine se rencontre dans des cas physiologiques et pathologiques.

L'usage habituel d'une eau alcaline, telle que l'eau de Vichy, l'eau de Vals, rend l'urine alcaline, au bout de peu de temps; une alimentation végétale ayant pour base des fruits renfermant des acides citrique, tartrique, dont l'élimination se fait à l'état de bicarbonates alcalins, produit le même résultat. Dans ces conditions,

l'alcalinité est due à des phosphates et carbonates alcalins.

Dans les cas pathologiques, l'émission d'une urine alcaline constitue toujours un fait fâcheux au point de vue du pronostic; la recherche de l'alcalinité et des causes qui l'ont produite est donc très importante au point de vue du diagnostic: une urine alcaline au sortir de la vessie a toujours une signification pathologique, sauf le cas d'ingestion d'eau alcaline.

Il est donc très important d'examiner l'action de la saccharine sur la fermentation alcaline de l'urine.

A cet effet, dans trois verres bien nettoyés, on introduit cent centimètres cubes d'une urine acide, récente et filtrée.

Le verre n° 1 servira de témoin et sera additionné de 25 cc. d'eau distillée; le verre n° 2 sera additionné de 25 cc. d'une solution acide normale de saccharine, et le verre n° 3 contiendra une solution neutre de saccharinate de soude, de même titre que la solution acide normale que contient le verre n° 2.

Les trois verres sont introduits dans une étuve chauffée à une température de 35°. Tous ces liquides, à ce moment, rougissent le papier bleu de tournesol et sont clairs et transparents.

Verre n° 1. 100 cc. urine + 25 cc. Eau distillée.

Verre n° 2. 100 cc. urine + 25 cc. Solution acide normale de saccharine.

Verre n° 3. 100 cc. urine + 25 cc.. Solution neutre de saccharinate de soude.

24 heures après, l'urine dans le verre n° 1 est légère-

ment trouble, tandis que dans les verres n° 2 et 3, elle est parfaitement limpide et possède son odeur habituelle, mais dans les trois verres, la réaction est toujours acide.

Les liquides, après 48 heures d'étuve, donnent les résultats suivants :

Le verre n° 1 présente à sa surface une légère couche gris-blanchâtre, à odeur faiblement ammoniacale. Cette couche, examinée au microscope, montre de nombreux bacilles très serrés. Sa réaction est un peu alcaline.

Le verre n° 2 a une réaction acide, son liquide est clair et possède son odeur primitive.

Le verre n° 3 est moins limpide, sa réaction est neutre, et à sa surface, on note une pellicule très mince, un peu blanchâtre.

Le 3^e jour, le liquide du verre n° 1 est complètement troublé, la couche blanchâtre recouvrant l'urine est très épaisse, formée de bactéries montrant une vive agitation, l'odeur est très forte, ammoniacale, la réaction est alcaline.

Le liquide du verre n° 2 est à peine troublé, sa réaction n'est pas encore neutre.

Le 3^e verre a une réaction alcaline, odeur ammoniacale ; une goutte prise au fond du vase montre beaucoup de cristaux solubles dans l'acide acétique, et la couche gris-blanchâtre contient de nombreuses bactéries.

Comme conclusion de ces expériences : la saccharine a beaucoup retardé le processus de fermentation de l'urine maintenue à une température de 35° ; le saccharinate de soude est un très faible antifermentescible.

Maintenant, quel rang assigner à la saccharine parmi les antiseptiques ?

Dans le traitement des affections vésicales, des cystites chroniques par exemple, on emploie fréquemment en lavages, les solutions d'acide borique, de résorcine, et même d'acide salicylique comme désinfectants.

Y a-t-il avantage à remplacer ces produits, déjà connus, par la saccharine ?

Pour résoudre cette question, l'acide salicylique étant doué de propriétés antiseptiques supérieures à celles de l'acide borique et de la résorcine, on peut se demander quel processus de fermentation subirait une urine, si au lieu de l'ajouter d'une solution de saccharine acide, on la mélangeait à une solution d'acide salicylique ?

Dans ce but, nous avons fait l'expérience suivante :

3 verres contenant :

Le 1^{er}, 50 cc. d'urine fraîche et acide ;

Le 2^e, 25 cc. de la même urine + 25 cc. d'une solution d'acide salicylique à 0,32 o/o ;

Le 3^e, 25 cc. de la même urine + 25 cc. d'une solution de saccharine acide normale à 0,32 o/o ;

sont laissés à l'air libre à une température de 20°.

24 heures après, le n° 1 est déjà troublé, sa surface présente un léger nuage et le fond du vase contient des cristaux d'urates.

Le n° 2 est clair et contient quelques rares cristaux d'acide urique.

Le n° 3 est clair et on remarque de nombreux cristaux

à la surface et au fond du vase et aussi sur les parois,

Le 3^e jour :

Le n^o 1 présente au fond du vase un précipité très abondant, le reste de la masse est assez clair et la réaction est faiblement acide.

Les n^{os} 2 et 3 sont toujours clairs et franchement acides.

Le 4^e jour :

Le verre n^o 1 a perdu sa réaction acide, qui est devenue neutre.

Le verre n^o 2 est opalescent, mais toujours acide ; tandis que le verre n^o 3 a conservé sa transparence et sa réaction.

Le 5^e jour :

Le trouble est plus manifeste dans la solution d'acide salicylique, et fait intéressant, l'acidité de l'urine saccharinée est plus forte que celle de l'urine salicylée.

Le 7^e jour :

Le n^o 1 a une odeur ammoniacale et une réaction alcaline.

Le n^o 2 est trouble, sans odeur, et peu acide.

Le n^o 3 (urine saccharinée), est clair, acide, et sans odeur.

L'acidité de l'urine salicylée, vase n^o 2, correspond à 0,85 0/00 (pour mille) d'acide sulfurique ; celle de la solution saccharinée à 1,25 0/00.

La fermentation ammoniacale de l'urine additionnée de saccharine, et exposée à une température constante de 20°, n'a pas encore commencé après sept jours ; tandis

que l'urine additionnée d'acide salicylique fermente avant le 5^e jour.

La saccharine agit donc d'une façon plus énergique sur la fermentation alcaline de l'urine, que l'acide salicylique, et partant, que l'acide borique.

EXPÉRIENCES FAITES A L'HOPITAL

SERVICES DE M. LE DOCTEUR REYNIER

OBSERVATION I. — Due à l'obligeance de M. MERCIER.

Salle Broca. — Lit 8. F... Auguste, 57 ans.

Cystite chronique, consécutive à un rétrécissement blennorrhagique ancien.

Urines acides ne contenant aucuns cristaux, mais chargées de globules de pus avec quelques rares débris épithéliaux.

Du 12 février au 5 mars, c'est-à-dire pendant 21 jours, on a donné 4 grammes par jour de saccharine acide. Diminution des leucocytes, mais lente.

OBSERVATION II. — Due à M. MERCIER.

Salle Broca, M. F..., 27 ans, lit 3.

Cystite chronique.

Le 7 février, les urines sont acides et troubles. Au microscope, le dépôt se montre formé de cristaux d'oxalate de chaux, de débris épithéliaux, et de nombreux globules de pus,

Le malade a absorbé 3 cachets par jour, contenant chacun 50 centigrammes de saccharinate de soude, neutre.

Les 7, 8 et 9 le dépôt augmente dans les urines ; elles sont neutres au tournesol et contiennent encore des leucocytes avec des cristaux d'oxalate de chaux et de phosphate ammoniaco-magnésien.

Le 10, on donne 2 grammes de saccharine acide en 4 cachets ; le 11 l'urine s'est entièrement éclaircie.

Plus de dépôt, plus de pus, mais de rares débris épithéliaux assez volumineux.

Les 12, 13 et 14 février, on continue à donner chaque jour, 2 grammes de saccharine acide ; les urines sont toujours claires à l'émission, ne montrent pas de leucocytes, mais se troublent à la longue par des dépôts de sels et se putréfient en 3 jours.

Le malade ne se plaignant d'aucun malaise, on lui donne 6 cachets de saccharine par jour ; il les supporte également bien.

Le 18, les urines étant toujours très claires, on cesse le traitement.

OBSERVATION III. — M. Mercier.

Salle Follin, lit 28. M. S... Jean.

Bacillose rénale et testiculaire.

Le 13 février, urines alcalines chargées de leucocytes disséminés et en petits amas de 15 à 20 globules. On donne par jour, 4 cachets de saccharine acide.

Le 14 et le 15, urines neutres et moins troubles.

Le 16, urines neutres et claires ; elles contiennent de légers flocons où l'on ne trouve plus que de rares leucocytes.

On continue à faire prendre 4 cachets de saccharine acide jusqu'au 20 février, mais à partir du 18, la quantité de pus est allée en augmentant dans les urines qui sont redevenues alcalines, sans cependant qu'elles fussent aussi troublées qu'avant l'administration de la saccharine.

Du 21 février au 4 mars, on fait prendre 6 cachets par jour ; mais les urines restèrent alcalines et la proportion de leucocytes à peu près stationnaire.

Le 4 mars, le traitement fut supprimé.

OBSERVATION IV. (Personnelle).

M. B..., 40 ans.

*Cystite aiguë légère, consécutive à un rétrécissement récent.
Urétrhrite postérieure.*

Urines laiteuses, mictions fréquentes et douloureuses. L'examen microscopique montre des globules de pus et de nombreux filaments constitués par des cellules épithéliales du canal.

Pas d'albumine dans les urines.

Le 15 mai, boisson lactée et 4 cachets de 50 centigrammes de saccharine acide sont administrés tous les jours.

Le 18, l'urine était plus claire et les envies d'uriner moins fréquentes, mais la miction était toujours douloureuse.

Le 20, grands lavages de l'urèthre et de la vessie avec une solution saturée de saccharine pure ; ces lavages sont continués pendant 15 jours, et la dose de saccharine, prise sous forme de cachets, est portée à 4 grammes par jour.

Le 1^{er} juin, les urines sont acides, très claires, sans odeur, les filaments sont devenus très rares, transparents, constitués par un mucus qui flotte dans le liquide. Le pus a complètement disparu.

Le 5 juin, urines acides, très claires, mictions toutes les trois heures, non douloureuses.

Depuis ce jour, le malade a continué son traitement, et aujourd'hui, 15 juin, il est rétabli :

Dosages de l'urée et de l'acide phosphorique.

15 mai. Urine, 1.500 cc. Urée, 15 grammes par litre, acide phosphorique, 2 grammes par litre.

18 mai. Urine, 1.600 cc. Urée, 14 gr. 50 par litre, acide phosphorique, 1 gr. 80 par litre.

20 mai. Urine, 1.700 cc. Urée, 15 grammes par litre, acide phosphorique, 2 grammes par litre.

25 mai. Urine, 1.750 cc. Urée, 14 gr. 80, acide phosphorique, 2 grammes par litre.

1^{er} juin. Urine, 1.700 cc. Urée, 15 gr. 10, acide phosphorique, 1 gr. 80 par litre.

Pas d'albumine, ni sucre, pas de pigments et acides biliaires.

La saccharine n'a produit aucune variation sur l'élimination de l'urée et de l'acide phosphorique, de plus, à aucun moment, le malade n'a observé de troubles gastro-intestinaux, son appétit n'a pas été modifié par la saccharine.

OBSERVATION V. — (M. J. LITTLE, médecin de l'Hôpital Adélaïde).

« Pendant ces trois dernières années, j'ai été fréquemment appelé chez une dame âgée de 80 ans, clouée au lit, par suite d'une affection vésicale chronique compliquée de besoins fréquents et douloureux d'uriner. Les urines étaient toujours chargées de pus et en fermentation ammoniacale. A plusieurs reprises, des calculs phosphatiques avaient été évacués, au milieu de douleurs atroces ; je suis persuadé que la vessie est pleine de calculs semblables, malheureusement elle avait toujours repoussé toute intervention chirurgicale à part l'introduction d'une sonde molle ou d'un lavage de la vessie pratiqué occasionnellement par une dame, qui lui servait de garde-malade.

La quinine et l'acide borique, à doses suffisantes, pouvaient

toujours clarifier les urines, mais depuis près de 3 mois son estomac est devenu si irritable que ces médicaments ne sont plus supportés; il devint impossible de laver la vessie au moyen d'une solution chaude de sublimé, l'introduction de la sonde étant trop douloureuse. Conséquence, l'odeur de l'urine était si nauséabonde qu'elle se répandait jusque dans les escaliers et que la garde devait à chaque instant quitter la chambre, pour éviter des haut-le-cœur. C'est alors que je songeai à la saccharine, dont je prescrivis 6 cachets par jour; après 3 jours, l'urine avait perdu son odeur. La malade a continué l'usage de la saccharine, et malgré la faiblesse de son estomac, elle en prend depuis 3 mois, et celle-ci est bien supportée.

Depuis lors, plus de fermentation ammoniacale, quoique le pus persiste dans les urines ».

Après ce cas, le docteur Little a présenté 4 autres observations du même genre, c'est-à-dire de malades présentant dans les urines la fermentation ammoniacale. Tous quatre étaient des hommes : une cystite chez un paralytique, une cystite chronique avec hypertrophie des vésicules séminales, deux rétrécissements enfin, qui quoique traités avec succès, avaient laissé après eux de la fermentation ammoniacale. La saccharine a dans tous ces cas, été d'une très grande utilité, il est vrai qu'il avait également recours à l'usage journalier de la sonde, pour empêcher la stagnation de l'urine. C'est là une mesure de prudence qui s'impose, car aucun médicament ne peut sans elle, si la vessie se vide mal, empêcher la décomposition de l'urine.

OBSERVATION VI. — Due à M. MERCIER.

Salle Follin, lit 8. D. Chaulès.

Rétention d'urine incomplète chronique, datant de 14 ans.

Le 16 février, urines acides, laiteuses, chargées de pus et de débris épithéliaux.

On donne au malade, chaque jour, 3 grammes de saccharine acide en 6 cachets.

4 jours après, les urines sont manifestement moins troubles ; au microscope on n'y voit plus que de rares leucocytes, une goutte n'en montre que 4 ou 5, mais il y a de très nombreux et très petits débris épithéliaux.

Jusqu'au 25, les urines sont de plus en plus claires, mais toujours un peu opalines ; elles restent alors stationnaires jusqu'au 5 mars, où l'on ne voit plus aucun globule de pus, et où l'on supprime le traitement.

OBSERVATION VII (personnelle).

M. A..., 38 ans.

Blennorrhagie il y a 3 ans. Goutte militaire un an après, consécutive à un rétrécissement qui depuis a été guéri par la dilatation.

Actuellement, plus de rétrécissement, mais un suintement muqueux peu abondant, qui se manifeste de temps en temps, tous les 3 ou 4 jours, réveillé surtout par le coït ; le méat est collé le matin, et par pression, on fait sourdre du canal de l'urèthre, une légère goutte muqueuse.

Le malade présente, en outre, une pesanteur au périnée, exaspérée à la suite de pollutions nocturnes et par les excès de tous genres.

Les mictions sont normales, le jet est plein, mais l'urine est légèrement laiteuse et contient des flocons et des filaments muqueux.

Si ont fait uriner le malade dans 2 verres, on constate que dans le premier verre, l'urine est opalescente et contient de nombreux filaments, tandis que dans le deuxième, elle est beaucoup plus claire, presque transparente et ne contient que de rares filaments.

L'examen de l'urèthre, au moyen de sondes et d'explorateurs à olive, n'indique aucun rétrécissement.

L'analyse des urines révèle de nombreuses cellules rondes, des

cellules épithéliales pavimenteuses, des leucocytes, des cristaux d'oxalate de chaux et du mucus. Pas de gonococcoques. Pas d'albumine.

A quoi attribuer ce suintement intermittent, sinon à une prostatite ? Ce sont bien, en effet, des symptômes de prostatite.

Pendant quinze jours, notre malade a régulièrement absorbé 2 cachets de 1 gramme de saccharine acide, un matin et soir, et a été soumis, tous les jours, à des lavages de vessie, au moyen d'une solution saturée de saccharine acide.

La tolérance ayant été absolue, la dose quotidienne de saccharine a été portée à 3 grammes, et les lavages vésicaux ont été continués pendant quinze autres jours.

Sous l'influence de ce traitement, l'urine est devenue plus acide, son opalescence a complètement disparu, les rares filaments qu'on y trouvait font défaut et la goutte de muco-pus qu'on observait de temps en temps, n'a plus reparu.

OBSERVATION VIII. (Personnelle).

M. A..., 63 ans. Hôpital Lariboisière. Salle Ambroise Paré.

Cystite chronique. (Rétrécissement ancien).

Urine alcaline, opalescente, odeur très forte, dépôt très abondant évalué au sixième du volume de l'urine émise et formé surtout par du pus.

Pas d'albumine, pas de glycose.

La saccharine a été donnée à ce malade, à la dose de 4 grammes par jour, 2 grammes matin et soir, et continuée seulement pendant 8 jours.

Pendant ce temps, l'odeur surtout avait notablement diminué, les urines étaient plus claires, mais le pus n'y diminuait que d'une façon moins appréciable.

Afin de pouvoir apprécier quelle serait la valeur de la saccharine, employée comme antiseptique pour l'usage externe, diverses plaies ont été traitées, soit avec la solution saturée de saccharine à trois pour mille, soit avec une solution contenant 5 grammes de saccharine par litre d'eau alcoolisée au dixième.

Sans attribuer à ces solutions des propriétés antiseptiques égales à celles de l'iodoforme et du salol qui, volatils, forment autour des plaies une atmosphère antiseptique, on peut en conclure que la cicatrisation s'est toujours effectuée régulièrement comme avec les solutions boricuées et phéniquées, et dans deux cas d'ulcères variqueux aux jambes, la diminution dans l'étendue de la plaie, s'est montrée plus rapide qu'avec les solutions d'acide borique ou de sulfate de cuivre.

M. Mercier a eu l'occasion de répéter ces observations dans les pansements faits à la suite d'une opération d'ongle incarné et d'une amputation de la première phalange d'un doigt atteint de panaris; dans ces cas, la cicatrisation a été complète avec l'emploi des solutions de saccharine.

OBSERVATION IX. — Due à M. MERCIER.

Salle Follin, lit 26, P..., Louis.

Pleurésie purulente ancienne. — Pleurotomie faite par M. le docteur Reynier. — Fistule pleurale.

De grands lavages étaient faits tous les 3 jours, dans la cavité pleurale, avec une solution saturée de saccharine. Au début, la suppuration était très abondante et le malade souffrait beaucoup par suite du déplacement de son drain. Celui-ci fut remplacé, et les injections à la saccharine ont été continuées.

Une diminution sensible du pus se manifesta dès les premières injections et un mieux rapide se déclara. A chaque nouveau lavage on diminuait la longueur du drain, la fistule se cicatrisant régulièrement.

Au bout d'un mois environ, du 2 février au 8 mars, le drain fut supprimé, et le malade quelques jours après, est sorti guéri.

OBSERVATION X (personnelle).

Otite externe.

Enfant de 2 ans, a eu la rougeole, et comme complication, une otorrhée négligée, qui a persisté pendant plusieurs mois.

A l'examen, le pourtour de l'oreille est rouge, boursoufflé, exulcéré; l'exsudat est blanc-jaunâtre, très fétide, gélatineux, avec des stries de sang, il oppose une résistance élastique à l'étirement et présente au microscope un fin réseau fibreux, contenant des cellules rondes et des cellules épidermiques; l'enfant éprouve des démangeaisons dans l'oreille et l'ouïe est notablement diminuée.

Le traitement local est immédiatement institué : de grands lavages sont pratiqués deux fois par jour, avec une solution saturée de saccharine acide, au moyen d'un irrigateur.

Dès les premiers jours, l'odeur disparaît et l'écoulement est moins abondant; ces lavages ont été continués pendant un mois et l'enfant est complètement guéri.

CONCLUSIONS

1° Les recherches qui ont été faites sur l'homme et les animaux prouvent que la saccharine s'élimine très rapidement par les urines, sans subir de modification, si bien qu'on peut la retirer *in natura* de ces liquides.

2° Les échanges nutritifs n'ont pas paru modifiés chez les sujets qui ont été soumis à l'action de la saccharine pure.

3° La saccharine modifie la réaction des urines pathologiques, dont elle retarde la fermentation.

4° Les essais cliniques faits avec les solutions acides de ce produit, en tant que lavages, dans les uréthrites, les otorrhées, et divers pansements de plaies, ont été particulièrement satisfaisants.

5° Quant au saccharinate de soude, il ne doit pas être confondu avec la saccharine acide; c'est un corps neutre, très sucrant, indifférent au point de vue physiologique, et qui pourra sans inconvénients être prescrit aux diabétiques.

Vu :

Le président de la thèse,
TILLAUX.

Vu :

Le Doyen,
BROUARDEL

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

BIBLIOGRAPHIE

G. Fahlberg. — *American chemical Journal.*

Fahlberg et List. — Saccharine. Leipzig, 1885.

A. Mosso et J. Aducco. — Expériences sur le sulfinide benzoïque. Turin, 1885.

A. Stutzer. — Saccharine. Berlin.

E. Salkowsky. — Action de la saccharine dans l'organisme. Berlin.

Berichte der Deutschen Zuckerindustrie.

H. Van Heurck. — La saccharine de Fahlberg. Anvers, 1888.

Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacia in Nederland. — Amsterdam.

C. Schmidt. — Répertoire de chimie analytique.

Journal de Pharmacie et de Chimie, 1887, p. 216, 1888, p. 292, 515.

Mercier. — *Bulletin et mémoires de la Société de Médecine pratique.* Paris, 1888.

— Etude sur la saccharine solubilisée, Paris, 1889.

Ogier. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, XVIII, p. 81.

Constantin (Paul). — *Bulletin de l'Académie de Médecine.* Paris, 10 juillet, 1888.

Rapport du comité d'Hygiène et de Salubrité de la Seine. Juin, 1888.

James Little. — Sur le pouvoir antifermentescible de la saccharine.

Yvon. — Analyse des Urines.

H. Paschkis. — Contribution à l'étude des propriétés de la saccharine. Vienne, 1890.

